



(19)

(11) Publication number: **05294831 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **03355985**(51) Intl. Cl.: **A61K 31/44 A61K 9/32 A61K 9/36 A61K 47/02 A61K 47/32 A61K 47/38**(22) Application date: **20.12.91**(30) Priority: **30.04.86 GB 86 8610572**(43) Date of application  
publication: **09.11.93**(84) Designated contracting  
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND  
LTD  
FUJISAWA PHARMACEUT CO  
LTD**(72) Inventor: **KUTSUTO INGUMARU  
REYOBUGUREEN  
OOKE GUNNARU PIIRUBURANTO  
YASUMURA MITSURU  
MORIGAKI SATOSHI  
ODA MINORU  
OISHI NAOHIRO**

(74) Representative:

**(54) NEW ORAL MEDICAL  
PREPARATION**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To provide the subject medical preparation in which a long-term shelf life of omeprazole is secured.

**CONSTITUTION:** This preparation is composed of a core part containing omeprazole and an alkaline compound, an alkaline salt of omeprazole or an alkaline salt of omeprazole and an alkaline compound, one or more intermediate layers formed on the core part and an enteric coating film formed thereon. The above-mentioned intermediate coating layer is composed of a tablet vehicle soluble or rapidly degradable in water, a water-soluble

film-forming polymer compound or a pH-buffering alkaline compound and a vehicle soluble or rapidly degradable in water or a water-soluble film-forming polymer compound, provided that an oral medical preparation having the core part composed of omeprazole and an alkaline compound and an intermediate layer composed of two or more layers where the core part side intermediate layer contains the pH-buffering alkaline compound is excluded.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

2

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-294831

(43)公開日 平成5年(1993)11月9日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		
9/32		7329-4C		
9/36		7329-4C		
47/02	D	7433-4C		
47/32	D	7433-4C		

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-355985  
(62)分割の表示 特願昭62-108762の分割  
(22)出願日 昭和62年(1987)4月30日  
  
(31)優先権主張番号 8 6 1 0 5 7 2  
(32)優先日 1986年4月30日  
(33)優先権主張国 イギリス (G B)

(71)出願人 000006725  
吉富製薬株式会社  
大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
(71)出願人 000005245  
藤沢薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号  
(72)発明者 クット イングマル レョーヴグレン  
スウェーデン国、エス-435 00 ミヨル  
ンリュッケ、ヴィオリンペーゲン 2デー  
(72)発明者 オーケ グンナル ビールプラント  
スウェーデン国、エス-434 00 クング  
スパッカ、スネードロッペペーゲン 6  
(74)代理人 弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 内服用新規医薬製剤

(57)【要約】

【構成】 オメブラゾールとアルカリ化合物、オメブラゾールのアルカリ塩またはオメブラゾールのアルカリ塩とアルカリ化合物を含む核部分、該核部分の上に形成された1層以上の中間被覆層および更にこの上に設けられた腸溶皮膜とから構成されており、前記中間被覆層が、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とからなるか、あるいは水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とpH緩衝性アルカリ化合物とからなる経口医薬製剤（但し、核部分がオメブラゾールとアルカリ化合物からなり、中間被覆層が2層以上から構成されていて、核部分側の中間被覆層にpH緩衝性アルカリ化合物が含まれている経口医薬製剤を除く）。

【効果】 オメブラゾール製剤の長期保存安定性が確保できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性成分としてオメプラゾールを含有する経口医薬製剤において、オメプラゾールとアルカリ化合物、オメプラゾールのアルカリ塩またはオメプラゾールのアルカリ塩とアルカリ化合物を含む核部分、および該核部分の上に1層以上の不活性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とからなるか、あるいは水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ核部分と腸溶皮膜である外層との間にあることを特徴とする、経口医薬製剤（但し、核部分がオメプラゾールとアルカリ化合物からなり、不活性中間被覆層が2層以上から構成されていて、核部分側が水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、腸溶皮膜側が水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とからなり、かつ不活性中間被覆層が核部分と腸溶皮膜である外層との間にある経口医薬製剤を除く）。

【請求項2】 前記中間被覆層が1種以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  または  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ）（但し、式中nは2未満の非整数である）からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項3】 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項4】 前記中間被覆層がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンからなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項5】 前記アルカリ化合物が1種以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、磷酸またはクエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム／マグネシウム化合物： $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  または  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ （但し、nは2未満の非整数）からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項6】 前記アルカリ核部分がオメプラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項7】 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合されたオメプラゾールのアルカリ塩からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項8】 前記腸溶皮膜がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレ

ート、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル重合体またはポリビニルアセテートフタレートからなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経口投与用のオメプラゾールを含有する新規安定な医薬製剤に関する。

【0002】

【従来技術】 たとえば EPA1 0 005 129 からは、オメプラゾール、すなわち5-メトキシ-2-((4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤であることが知られている。オメプラゾールは胃液の分泌に対して強力な抑制作用を示し(Lancet, Nov. 27, 1982, p.1223~1224)、胃、十二指腸潰瘍の治療に使用することができる。しかしながら、オメプラゾールは酸反応媒体や中性媒体で分解/変換を受ける。4より小さいpH値の水溶液でのオメプラゾールの半減期は10分より短い。また中性のpH値では分解は急速に進み、例えばpH=7ではオメプラゾールの半減期は約14時間であるのに対し、高pH値では溶液中での安定度はずっと良い(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120)。安定度の側面は固相でも同様である。オメプラゾールの分解は酸性反応化合物によって接触され、アルカリ性反応化合物との混合物で安定化される。オメプラゾールの安定度は湿気や有機溶媒によっても影響される。

【0003】 オメプラゾールの安定性についていわれていることから、小腸に分解せずに到達するためにはオメプラゾールの経口投薬形は酸性、反応性の胃液との接触から保護しなければならないことは明らかである。

【0004】 ヒトの薬学研究において、オメプラゾールの製剤投薬形からの解離速度はオメプラゾールの一般循環系への総吸収度に影響することが分かった(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120)。充分生体で有効なオメプラゾールの投薬形は胃腸管の中央に近い部分で急速に活性薬品を解離しなければならない。

【0005】 オメプラゾールを酸性の胃液との接触から防ぐようなオメプラゾールの製剤投薬形を得るためには、核部分は腸溶皮膜で被覆されなければならない。従来の腸溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような従来の腸溶皮膜で被われるならば、オメプラゾールはそれとの直接、間接の接触によって急速に分解し、その結果その製剤はひどく変色し、時間の経過とともにオメプラゾール含量を失う。

【0006】 貯蔵安定性を向上させるためには、オメプラゾールを含む核部分はアルカリ反応成分をも含まなければならない。そのようなアルカリ性核部分が或る量の従来の腸溶皮膜用ポリマー、たとえばセルロースアセテ

ートフタレート—それはその皮膜と核に含まれる活性医薬品との小腸の中央部での溶解を可能にするが—で腸溶皮膜を施されるとき、それは胃液、水を腸溶皮膜を通して核部分内にある程度拡散させることもでき、その間、その投薬形は小腸に注がれる迄は胃の中に存在する。胃液の拡散水は腸溶皮膜層の極めて近くで核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部でアルカリ溶液を形成する。このアルカリ溶液は腸溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

【0007】オメブラゾールの腸溶皮膜を施した投薬形は上に引用したScand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl.) 113-120頁にPilbrantとCederbergによって報告された。この文献は従来の腸溶皮膜を施した投薬形を述べており、それが臨床研究には受容できる貯蔵安定性を持つと述べている。この投薬形の安定性は市販される製剤の投薬形に要求される長期貯蔵の間には不充分であることが後になって分かった。

【0008】もしオメブラゾールを従来通りに調製するならば、特に耐湿性の点で、安定性は満足できないものである。その不都合をできるだけ少なくするために特殊な防湿包装が採用された。しかしながらこれは今日の医薬品流通システムではその問題点に対する満足すべき解決を何らもたらさないのみならず、コストの増大に導く。この様な事情から、安定性の良いオメブラゾールの新規な腸溶製剤の開発が要請されていた。

【0009】DE-A1 3 046 559 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は微結晶性セルロースを含む水不溶性層で、次いで結腸で活性医薬を解離する投薬形を達成するために第2腸溶皮膜で、被覆される。この製剤方法では、オメブラゾールが小腸で所望の解離を行わないであろう。

【0010】US-A 2 540 979は腸溶皮膜を施した経口投薬形を記載しているが、それによれば、腸溶皮膜は水不溶性“ワックス”層の第2および/または第1コーティングと組み合わせられている。この調製方法はオメブラゾールを含む核部分には適用できない、というのはセルロースアセテートフタレート (CAP) のような物質とオメブラゾールとの直接接触がオメブラゾールの分解と変色を惹き起こすからである。

【0011】DE-B2 23 36 218 は1種以上の従来の腸溶皮膜ポリマーと1種以上の不溶性セルロース誘導体との混合物からなる透析膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃液中でオメブラゾールを適切に保護しない。

【0012】DE-A1 1 204 363 は3層被覆方法を説明する。第1層は胃液で溶解するが、腸液では不溶性である。第2層はpHに係わりなく水溶性であり、第3層は腸溶皮膜である。DE-A1 1 617 615 に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃液中では溶けないが腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法はオメブラゾールには用いることができず、この

場合、小腸での医薬品の急速な解離が必要とされる。

【0013】DE-A1 12 04 363 は回腸での医薬品の解離を達成するために3層を被覆することを述べているが、このような目的は本発明の範囲外である。GB-A1 485 676 は活性医薬および泡起系、たとえば炭酸塩および/または重炭酸塩と製薬上受容される酸との組み合わせ、を含む核に腸溶皮膜を施すことにより小腸内で泡立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤はオメブラゾールを含む医薬品投薬形には採用することができない。というのは核の中のオメブラゾールと接する酸の存在がオメブラゾールの分解をもたらすことになるからである。

【0014】WO/85/03436 は一定のpHと一定の拡散速度を保持するために、たとえば燐酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が拡散を制御する第1コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な解離が望ましい場合、オメブラゾールに採用できない。腸溶皮膜を核部分に直接適用することはまた、オメブラゾールを含むそのような投薬形の貯蔵安定性に悪影響を与える。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】このようにオメブラゾール製剤の安定性は充分なものではなく、また耐湿性に乏しいため、従来は特殊な防湿包装が施されていたが、この様な方法は現実の医薬の流通状態を考えると必ずしも万全なものとはいいがたく、かつ特殊な防湿包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよいオメブラゾール腸溶性製剤の開発が必要であった。

【0016】本発明の目的は酸媒体中で耐溶解性であり、中性からアルカリ性媒体中で迅速に溶解し、長期貯蔵中安定性の良い、腸溶皮膜を施したオメブラゾールの投薬形を提供することである。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明の新規投薬形は次のような特徴を有する。即ちオメブラゾールをアルカリ化合物と混合し、またはオメブラゾールのアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を2以上の層（特に、2または3層）で被覆し、その場合第1層/複数の第1層は水溶性であるか、水で急速に分解し、非酸性かまたは不活性の製薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアルカリ性核部分を腸溶皮膜である外層から分離する。最後の腸溶皮膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良い安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

【0018】核部分

最終混合物における好ましい濃度のオメブラゾールを得るために、オメブラゾールは不活性の、好ましくは水溶性の、慣用の医薬成分と、そしてアルカリ性または不活性の、製薬上受容される物質（それは水が混合物の粒子

に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各オメガラゾール粒子の回りに  $\text{pH} = 7$  以上、好ましくは  $\text{pH} = 8$  以上の「局所的  $\text{pH}$  (micro-pH)」を作りだす」と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または弱い無機酸または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩；制酸製剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等；酸化マグネシウムまたは複合物質、たとえば  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (但し、 $n$  は 2 未満の非整数) または類似化合物；有機  $\text{pH}$  緩衝剤、たとえばトリヒドロキシメチルアミノメタンまたは他の類似の製薬上受容される  $\text{pH}$  緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高  $\text{pH}$  値はオメガラゾールのアルカリ性塩、たとえばオメガラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を用いることにより達成することができるが、これら物質はたとえば EP-A2-124 495、単独または既述のように慣用の緩衝剤との組み合わせの形で記載されている。

【0019】粉末混合物は次いで慣用の製薬工程で小球、たとえばペレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ペレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。

#### 【0020】分離層

オメガラゾールを含有するアルカリ性核部分は遊離のカルボキシル基を含む腸溶皮膜ポリマーから分離しなければならない、そのポリマーはさもないと被覆工程中または貯蔵中にオメガラゾールの分解／変色を引き起こすからである。次に分離層と称する中間被覆層はまた  $\text{pH}$  緩衝帯の作用をするが、その中で、外側からアルカリ核部分内に拡散する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ拡散する水酸イオンと反応することができる。分離層の  $\text{pH}$  緩衝性はさらにその層に、通常の制酸製剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム；アルミニウム／マグネシウム複合物質、たとえば  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $n$  は前記と同意義) または類似化合物；あるいは他の製薬上受容される  $\text{pH}$  緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な弱無機または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩から選ばれた物質を導入することにより強化することができる。分離層は 1 以上の水溶性不活性層からなり、任意に  $\text{pH}$  緩衝性化合物を含んでいる。

【0021】分離層は核部分—ペレットまたは錠剤—に

対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用パンかまたはコーティング溶液として水および／または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化化合物またはフィルムコーティングの適用に使用されるポリマー、たとえば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等の中から選ばれる。分離層の厚さは  $2\mu\text{m}$  以上であり、小球ペレットの場合、好ましくは  $4\mu\text{m}$  以上、錠剤の場合、好ましくは  $10\mu\text{m}$  以上である。

【0022】錠剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行うことができる。最初、オメガラゾールを含む錠剤は前記したように、圧縮される。この錠剤の周囲に適当な錠剤成形機を用いて 1 層が圧縮される。外側の分離層は製薬上受容される水溶性か水で急速に分解する錠剤の賦形剤から成っている。分離層は  $1\text{mm}$  以上の厚さを有する。通常の可塑剤、着色剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

#### 【0023】腸溶皮膜層

腸溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばパンコーティングまたはポリマーの水および／または適当な有機溶媒の溶液を用いるか、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記中間被覆を施された核部分に適用される。腸溶皮膜ポリマーとしては、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル共重合体、たとえば商品名 Eudragit (商標) L12.5 または Eudragit (商標) L 100 (レーム ファルマ) として知られる化合物、または腸溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。腸溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric (商標) (FMC Corporation)、Eudragit (商標) L 100-55 (レーム ファルマ)、Coating CE 5142 (BASF) を使用して適用することができる。腸溶皮膜層は任意に、製薬上受容される可塑剤、たとえばセタノール、トリアセチン、クエン酸エステル、たとえば商品名 Citroflex (商標) (Pfizer) として知られるもの、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル、または類似の可塑剤を含むことができる。可塑剤の量は通常各腸溶皮膜ポリマーに応じて最適なものにすることができ、通常は腸溶皮膜ポリマーの 1～20% の範囲である。タルク、着色剤、色素などの分散剤もまた腸溶皮膜層に含ませることができる。

【0024】かくして、本発明による特別な製剤はオメブラゾールとアルカリ化合物を含む核部分あるいはオメブラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む核部分からなる。アルカリ核部分および／または活性成分（オメブラゾール）のアルカリ塩はオメブラゾールの安定性を高める。水に懸濁された核部分は腸溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。核部分は、任意に腸溶皮膜からアルカリ核部分を分離するpH緩衝物質を含む、不活性水溶性のまたは水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃液に対する抵抗性があまりにも短くなりそして／または投薬形の貯蔵安定性が極端に短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を酸媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体、たとえば小腸の中心部分（溶解が求められる場所）に存在する液体では急速に分解／溶解する、腸溶皮膜で被覆される。

#### 【0025】最終投薬形

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれでもよく、あるいは腸溶皮膜ベレットの場合、硬ゼラチンカプセルまたはサッシュ（Sachets）に分散されたベレット、または錠剤に調製されたベレットでもよい。オメブラゾールを含む最終投薬形（腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはベレット）中の水分量は低く、好ましくは1.5重量%以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。従って、腸溶皮膜ベレットで充填

された硬ゼラチンカプセルを含む最終包装は乾燥剤も含んでいるが、それはカプセル内に充填された腸溶皮膜ベレット中の水分量が1.5重量%を越えないレベルに、ゼラチン殻の水分を減らす。

#### 【0026】方法

経口投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は初めに分離層で、次いで腸溶皮膜層で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。本発明による製剤は、胃酸分泌を減少するおよび／または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾病などによる。一般に、1日当たり投与量はオメブラゾール1～400mgの範囲である。新規経口投薬形を用いたこの様な条件の治療方法は本発明の更に他の側面をなすものである。

#### 【0027】

【実施例】本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

#### 実施例1

色々なマグネシウム化合物の効果を腸溶皮膜錠剤の形で評価した。錠剤核部分は最初表1に掲げた配合処方に従って公知の技術により作り、続いて表2に示す分離層と腸溶皮膜層を適用した。

#### 【0028】

#### 【表1】

表1 錠剤核部分用配合処方 (mg)

処方No.	1	2	3	4	5
オメブラゾール	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
ラクトース	134.0	119.0	119.0	118.8	118.5
ヒドロキシプロピルセルロース (低置換度)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ヒドロキシプロピルセルロース タルク	1.0 5.0	1.0 5.0	1.0 5.0	1.0 5.0	1.0 5.0
磷酸水素ナトリウム	-	-	-	0.2	-
ラウリル硫酸ナトリウム	-	-	-	-	0.5
酸化マグネシウム	-	15.0	-	-	-
水酸化マグネシウム	-	-	15.0	15.0	15.0
合成ヒドロタルサイト (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ・6MgO・CO <sub>2</sub> ・12H <sub>2</sub> O)	-	-	-	-	-
計	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0

#### 【0029】

#### 【表2】

表2 皮膜用配合処方 (mg)

処方 No.	I	II
--------	---	----

## 分離層（内側）：

ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0
水酸化マグネシウム	-	-
合成ヒドロタルサイト	-	-

## 分離層（外側）：

ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0
----------------	---	-----

## 腸溶皮膜層：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	7.0	7.0
セチルアルコール	0.5	0.5

【0030】かくして得られた錠剤をそのままオープンで所謂促進条件、即ち40℃、75%相対湿度で貯蔵して、外観の経時変化を観察した。このような条件下での6ヶ月の貯蔵は常温での3年間の貯蔵に相当する。この事はもし医薬品が上記条件で約1週間元のままであるならば、実地の使用にとって充分な高安定性が確保されう

ることを意味する。その結果は表3にまとめて示す。ここで、核部分が2～5で、皮膜層がIである製剤が本発明例であり、それ以外は比較例である。

【0031】

【表3】

## 安定化効果（製剤の外観）

皮膜層／核部分	1	2	3	4	5
I 開始時	C	A	A	A	A
60℃；7日後	E	C	C	C	C
40℃ 75%相対湿度；7日後	F	B	B	B	B
II 開始時	A	A	A	A	A
60℃；7日後	E	A	A	A	A
40℃ 75%相対湿度；7日後	E	A	A	A	A

表中：A：白色，B：褐色がかった白色，C：薄褐色，D：明るい褐色，E：褐色，F：濃褐色

【0032】上の表でA（白色）と評価された試料はすべて、割れた表面でも変色を示さなかった。B（褐色が

かった白色）と評価された試料は外観の変化を殆ど示さなかったが、割れた表面では変色が少し見られた。

【0033】実施例2

## 中間被覆層なしのペレット

I	マンニトール粉末	16150g
	無水ラクトース	800g
	ヒドロキシプロピルセルロース	600g
	微結晶セルロース	400g
II	オメプラゾール	2000g
	ラウリル硫酸ナトリウム	50g
	磷酸水素二ナトリウム	80g
	蒸留水	4400g

【0034】乾燥成分（I）をミキサーで予備混合した。懸濁したオメプラゾールを含む顆粒化液体（II）を添加し、得られた塊を適当な粘度に湿潤混合した。湿っ

た塊を押出機でプレスし、ペレットに球状化した。ペレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分粒した。

【0035】

## 中間被覆ペレット

	中間被覆層なしのオメプラゾールペレット	6000g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	240g
	蒸留水	4800g

ポリマー溶液（III）を中間被覆層なしのペレット上に流

動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に



置かれた。

【0036】

腸溶皮膜被覆ペレット

	中間被覆ペレット	500 g
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
	セチルアルコール	3 g
	アセトン	540 g
	エタノール	231 g

【0037】ポリマー溶液（IV）を流動床装置内で床の上に置いたスプレーガンで中間被覆ペレットの上にスプレーした。水分含有量0.5%に乾燥後、腸溶皮膜ペレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに225mgの量を充填したが、この量はオメブラゾール20mgに相当した。

30個のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

本実施例では、中間被覆層として種々のポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールを使用することができることを示す。

【0039】

【0038】実施例3

中間被覆層なしのペレット

I	マンニトール粉末	1620 g
	無水ラクトース	80 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
	微結晶セルロース	40 g
II	オメブラゾール	200 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.0 g
	磷酸水素二ナトリウム	9.3 g
	蒸留水	515 g

中間被覆層のないペレットは実施例2に記載の通り調製された。

【0040】

中間被覆ペレット

	中間被覆層なしのオメブラゾールペレット	500 g
III	ポリビニルピロリドン	20 g
	エタノール	400 g

中間被覆ペレットは実施例2に記載した通りに調製された。 【0041】

腸溶皮膜被覆ペレット

	中間被覆ペレット	500 g
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
	セチルアルコール	5 g
	アセトン	219 g
	エタノール	680 g

腸溶皮膜を施したペレットは実施例2に記載したように調製した。

【0042】実施例4

中間被覆層なしのペレット

I	マンニトール粉末	1610 g
	無水ラクトース	80 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
	微結晶セルロース	40 g
II	オメブラゾール	200 g
	Pluronic F68	10 g
	磷酸水素二ナトリウム	24 g
	蒸留水	450 g

中間被覆層のないペレットは実施例2に記載した通りに調製された。

【0043】

中間被覆ベレット

	中間被覆層なしのオメブラゾールベレット	500 g
III	ポリビニルピロリドン	30 g
	エタノール	400 g

中間被覆ベレットは実施例2に記載した通りに調製された。 【0044】

腸溶皮膜被覆ベレット

	中間被覆ベレット	500 g
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
	セチルアルコール	5 g
	メチレンクロライド	371 g
	エタノール	680 g

腸溶皮膜ベレットは実施例2に記載の通りに調製された。

## 【0045】実施例5

本実施例は腸溶皮膜材料として種々のポリマーたとえば、セルロースアセテートフタレート、ポリ（ビニルアセテート／ビニルアルコールフタレート）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ（メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル）、ポリ（アクリル酸／メタクリル酸メチルエステル）を使用することができることを示す。そのポリマーは可塑剤、たとえばポリ

エチレングリコール、トリアセチン、ジメチルポリシロキサン、Citroflex（商品名、商標）、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ジエチルフタレートと共に／なしで適用することができる。腸溶皮膜ベレットもまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえばAquateric（商品名：FMC Corporation）、Eudragit L 100-55（商品名、商標）、Coating CE 5142（BASF）から製造できる。

## 【0046】

中間被覆層なしのベレット

I	ラクトース粉末	277 g
	無水ラクトース	118 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
	コロイド状シリカ	25 g
II	オメブラゾール	50 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
	磷酸水素二ナトリウム	2 g
	磷酸二水素ナトリウム	0.1 g
	蒸留水	170 g

中間被覆なしのベレットは前記と同様に調製した。

【0047】中間被覆ベレット

中間被覆層なしのベレットは実施例2に記載した通りに

腸溶皮膜被覆ベレット

	中間被覆ベレット	500 g
III	Eudragit L 100	45 g
	ステアリルアルコール	4.5 g
	エタノール	1320 g

腸溶皮膜ベレットは上記と同様に調製した。

## 【0049】実施例6

中間被覆層を施した。

## 【0048】

オメブラゾールのナトリウム塩の場合の配合処方

中間被覆層なしのベレット

I	オメプラゾールナトリウム塩	339g
	マンニトール粉末	2422g
	無水ラクトール	120g
	ヒドロキシプロピルセルロース	90g
	微結晶セルロース	60g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	7g
	蒸留水	650g

製剤はオメプラゾールナトリウム塩を混合物 I の他の成分と共に添加する以外は実施例 2 に記載した通りに調製された。  
【0050】

中間被覆ベレット

	中間被覆層なしのベレット	500g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20g
	水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム	4g
	蒸留水	400g
	III で中間被覆したベレット	500g
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20g
	蒸留水	400g

2つの中間被覆層、III とIVは前述したように流動床装置で連続的に中間被覆なしのベレットに適用された。  
【0051】

腸溶皮膜被覆ベレット

	中間被覆ベレット	500g
V	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g
	セチルアルコール	3g
	アセトン	540g
	エタノール	231g

腸溶皮膜を被覆したベレットの製造は実施例 2 に記載した通りに行われた。  
【0052】 実施例 7、8  
オメプラゾールのマグネシウム塩の場合の配合処方

中間被覆層なしのベレット

		実施例No.	
		7	8
I	オメプラゾールのマグネシウム塩	222g	222g
	マンニトール粉末	1673g	1473g
	微結晶セルロース	100g	100g
	水酸化マグネシウム	—	200g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5g	5g
	蒸留水	500g	375g

製剤はオメプラゾールマグネシウム塩を混合物 I の他の成分と共に添加する以外は実施例 2 に記載の通りに作られた。  
【0053】

中間被覆ベレット

		実施例No.	
		7	8
	中間被覆層なしのベレット	500g	
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	200g	
	蒸留水	400g	

ベレットは実施例 2 に記載した通りに調製された。  
【0054】

腸溶皮膜被覆ペレット

		実施例No.	
		7	8
中間被覆ペレット		500g	
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g	
	セチルアルコール	3g	
	アセトン	540g	
	エタノール	231g	

腸溶皮膜ペレットは実施例2に記載した通りに調製された。

【0055】実施例9、10  
錠剤の製造

錠剤核部分

		実施例No.	
		9	10
I	オメプラゾール	400g	—
	オメプラゾールナトリウム塩 (オメプラゾール400gに相当する)	—	426g
	無水ラクトース	1420g	1409g
	架橋ポリビニルピロリドン	100g	100g
	無水炭酸ナトリウム	15g	—
II	メチルセルロース	12g	12g
	蒸留水	200g	200g
	ステアリン酸マグネシウム	30g	30g

粉末混合物Iは溶液IIにより注意深く均質化し、粒状化された。湿ったその塊を流動層乾燥機で50℃の導入空気を用いて30分間乾燥した。乾燥混合物は次いで0.5mmの孔を有する篩を通過させた。ステアリン酸マグネシウムと混合後、顆粒を錠剤成形機で6mmパンチを用いて錠剤にした。錠剤の重量は100mgであった。

【0056】中間被覆コーティング

無水ラクトース	4000g
ポリビニルピロリドン (PVP)	180g
エタノール 95%	420g
ステアリン酸マグネシウム	42g

を次のようにして製剤した。ラクトースをPVPのエタノール溶液で粒状化し、乾燥した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを混合した。粒状塊を実施例9を錠剤核部分の周囲にマネスティドライコタ (Manesty DryCota: 商品名、商標) 錠剤成形機を用いて乾燥被覆した。乾

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1500g
セチルアルコール	105g
メチレンクロライド	15000g
イソプロパノール	15000g
蒸留水	3150g

この皮膜は穿孔コーティングパン装置で適用された。錠剤1kgにつきほぼ1kgの量のコーティング溶液を適用した。

【0058】【比較例】

比較例I、II、III

オメプラゾールを含む錠剤に、穿孔コーティングパン装置を用いて水溶液から約10重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースで中間被覆コーティングをした。オメプラゾールナトリウム塩を含む錠剤に乾燥コーティング技術を用いて中間被覆層をコーティングした。次の成分を含む錠剤顆粒:

乾燥被覆された錠剤の錠剤重量は、475mgであった。各錠剤はオメプラゾール20mgを含んでいた。

【0057】腸溶皮膜コーティング

かくして得られた中間被覆された錠剤に同じコーティング溶液を用いて腸溶皮膜を被覆した:

これらの比較例は中間被覆層が存在しない場合には、使用した緩衝塩が腸溶皮膜を施したオメプラゾールペレットの性質に影響を与えることを示す。製品に長期貯蔵期間を得るためには、大量の緩衝剤塩が必要である。同時にこのタイプのペレットは耐酸性が劣っている(上記実施例4を参照)。

中間被覆層なしのペレット

		比較例No.		
		I	II	III
I	マンニトール粉末	1610g	1610g	1610g
	無水ラクトース	80g	80g	80g
	ヒドロキシプロピルセルロース	60g	60g	60g
	微結晶セルロース	40g	40g	40g
II	オメプラゾール	200g	200g	200g
	Pluronic F68	10g	10g	10g
	磷酸水素二ナトリウム	2g	8g	24g
	蒸留水	450g	450g	450g

中間被覆層なしのペレットは前記実施例2に記載の通りに調製された。 【0059】

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット		500g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45g
	セチルアルコール	5g
	メチレンクロライド	371g
	エタノール	680g

腸溶皮膜を施したペレットは前記実施例2に記載の通りに調製した。

この配合処方では前記実施例6と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

【0060】比較例IV

中間被覆層なしのペレット

I	オメプラゾールナトリウム塩	339g
	マンニトール粉末	2422g
	無水ラクトース	120g
	ヒドロキシプロピルセルロース	90g
	微結晶セルロース	60g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	7g
	蒸留水	650g

製剤は実施例6に記載した通りに調製された。

【0061】

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット		500g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g
	セチルアルコール	3g
	アセトン	540g
	エタノール	231g

腸溶皮膜を施したペレットは実施例2に記載したように製剤した。

【0062】比較例V この配合処方では前記実施例8と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆なしのペレット

I	オメプラゾールマグネシウム塩	222g
	マンニトール粉末	1473g
	微結晶セルロース	100g
	水酸化マグネシウム	200g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5g
	蒸留水	375g

製剤は実施例8に記載した通りに調製された。

【0063】

## 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット		500g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g
	セチルアルコール	3g
	アセトン	540g
	エタノール	231g

ペレットは実施例2に記載した通りに調製した。

## 【0064】腸溶皮膜被覆ペレットの性質

前記実施例2～8と比較例I～Vとによる製剤について次の研究を行なった。

## 耐酸性

配合組成物の耐性を次のようにして調べた。配合組成物を胃液USP（酵素なし）に37℃で（攪拌棒）100r/minで添加した。2時間後、組成物中の元のままに残っているオメプラゾールの量を測定した。

## 緩衝溶液での溶解速度

小腸での溶解速度を確かめるために、配合組成物を緩衝溶液に添加した。緩衝溶液37℃、USP溶解装置 No. 2（攪拌棒）100r/min。10分または30分後、溶解したオメプラゾールの量を測定した。結果は次の表4に示す。

【0065】

【表4】

実施例No	オメプラゾール含有量 (mg/g)	耐酸性 2時間後元のままの オメプラゾール量(%)	種々のpHにおいて10分または30分 後のオメプラゾール溶解量(%)		
			%	pH	分
2	89.2	95	100	6.8	10
3	90	96	91	6.0	10
4	88	89	*)		
5	82	93	70	7.5	30
6	81.3	87	93	6.8	10
7	91	95	**)		
8	89	98	**)		
I	93	97	*)		
II	92	94	*)		
III	94	58	*)		
IV	86.5	4			
V	91	93	**)		

【0066】\*) 配合組成物の安定性は乾燥具をも含むガラス瓶内での貯蔵中に調べた。50℃で1ヶ月貯蔵後、実施例4による組成物は外観または物理化学的特性の変化なく、実質的に元のままであった。比較例IとIIによるペレットは分解のために褐色になるが、比較例II Iによるペレットは元の白色のままであった。\*\*) 実施例7、8による組成物は白色でコーティング工程によって影響を受けなかった。比較例Vによる腸溶皮膜被覆ペレットは、腸溶皮膜コーティングが実施例8による核部分に直接適用された場合、腸溶皮膜コーティング工程中にすでに変色した。

## 【0067】その他の比較テスト

この例は本発明による製剤の湿分が貯蔵安定性に及ぼす効果を証明する。本発明によるオメプラゾールペレットの安定性が高水分含有量を有するオメプラゾールのそれと比較された。オメプラゾールペレットは本発明により1%の水分量で調製された。同じ組成物の他の2つの部分をそれぞれ2%と5%の水分量に調整した。乾燥剤を

含まない密閉容器に詰めた3つの組成物を50℃で1ヶ月間貯蔵した。この後、その包装を開けて、ペレットをオメプラゾールの量についてHPLCによって分析した。本発明による組成物は当初の値の98.5%のオメプラゾール含有を有していた。水分2%、5%をそれぞれ有する他の2つの組成物は実質上完全に分解され、元のままのオメプラゾールはほんの痕跡量を有するにすぎなかった。

## 【0068】考察

表4に示した結果から、受容できる耐酸性を有するオメプラゾール含有配合組成物は慣用の腸溶皮膜コーティング技術を用いることによって調製することができる（例えば比較例I、II、V参照）ことが分かる。しかし、比較例I、II、Vによる組成物の貯蔵安定性は、昇温貯蔵温度で短時間貯蔵中（比較例I、II）または腸溶皮膜コーティング工程中（比較例V）に既にオメプラゾールの分解を示す変色が起こっているため、許容できないことも明らかである。

【0069】核部分におけるアルカリ物質の量がオメブラゾールが受容できる貯蔵安定性を有する（比較例III）レベルまで増加させられるか、またはオメブラゾールのアルカリ反応塩が核部分の調整に使用（比較例IV）されるならば、その場合、本発明の分離層がないと、酸媒体中での耐溶解性は受け入れ難いほど低くなり、活性物質の大部分またはすべてが胃の中で既に分解して、従ってそれは胃酸分泌に何の効果も持たない。

【0070】調製が本発明によってたとえば実施例4のように行われるとき、長期貯蔵中良好な安定性のみならず胃液に対する良好な耐性が得られる。これは許容できる耐酸性と許容できる貯蔵安定性のどちらかが達成できるが、両方ともはそうでない比較例I、II、IIIの配合組成物と対照的である。同じ比較は本発明の実施例7と8による配合組成物と、分離層がない比較例Vによる配合組成物との間であることができる。実施例7と8は緩衝剤、水酸化マグネシウムが実施例8の核部分に含まれていた点で異なる。これは実施例7と比較して、実施例8の貯蔵安定性のみならず耐酸性をさらに改善する。さらに他の比較テストは製剤中における低水分の重要性が大きいことを示す。

【0071】かくして、長期貯蔵中良好な安定性と投与後胃に滞留中良好な安定性を与えるオメブラゾールの経口投与用医薬製剤を調製するためには、その製剤は次のようにして作られる：

(a) オメブラゾールをアルカリ化合物と共にまたはオメブラゾールのアルカリ塩を所望によりアルカリ化合

物と共に混合したものを核部分中に入れる。

(b) 核部分を1層以上の不活性、水溶性が水で急速に分解する層で中間被覆するが、この層はアルカリ核を腸溶皮膜と分け隔てる。中間被覆層は、任意にpH緩衝剤化合物を含んでいてもよい。

(c) 中間被覆された核部分は、任意に可塑剤を含む酸不溶性腸溶皮膜で被覆される。

#### 【0072】生物薬剤学的研究

実施例2による硬ゼラチンカプセルが12人の健康な若い男性ボランティアに次の様に投与された：実験日の前夜午後10時以降断食した後の朝にボランティアが実験室にやって来た。0時間の血液試料が取られた。実施例2によるオメブラゾールカプセル1個が150mlの水道水と共に投与された。その日のうちにさらに血液試料が取られた。別の実験において、同じボランティアは、重炭酸ナトリウム水溶液に微粉碎オメブラゾールを懸濁した液の形で20mgのオメブラゾールを投与された。オメブラゾールの胃の中での分解を最小に減らすために、重炭酸ナトリウム溶液がオメブラゾール懸濁液の投与直前と、さらに薬品服用後10分間隔で4回、与えられた。オメブラゾールの血漿中の濃度は高圧液体クロマトグラフィーによって分析された（Perssonら：Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20 (Suppl. 108), 71-77）。平均血漿濃度を表5に示す。

#### 【0073】

#### 【表5】

実施例 2 による硬ゼラチンカプセルとして、および微粉碎オメブラゾールの重炭酸ナトリウム溶液中の懸濁液として、オメブラゾール 20mg の 1 回経口投薬量を与えられた後の血漿濃度 ( $\mu\text{mol/l}$ )。

時間 (分)	カプセル	懸濁液
1 0		0.8 4
2 0		0.9 0
3 0	0.0 3	0.8 4
4 5		0.6 4
6 0	0.2 2	0.4 4
9 0	0.3 6	0.2 4
1 2 0	0.3 9	0.1 3
1 5 0	0.2 9	
1 8 0	0.2 0	0.0 4
2 1 0	0.1 0	
2 4 0	0.0 5	0.0 1
3 0 0	0.0 2	0
3 6 0	0.0 1	
4 2 0	0	

【0074】血漿濃度は異なる時間でピークに達するが、2つの組成物は生物的に等価である。懸濁液と比較したカプセルの平均相対バイオアベイラビリティは  $85 \pm 23\%$  (S. D.) であった。この比較は個々の血漿濃度対時間カーブでの総面積に基づいていた。従って、本発明によるカプセルを調製することによって、同量の

超微粉碎活性化合物を含む懸濁液と同じバイオアベイラビリティを持った製剤を得ることができる。しかしながら、懸濁液を投与するときは、患者にはオメブラゾールの胃内での予備吸収・分解を最小にするために、屢々重炭酸ナトリウムも与えなければならないことに注意すべきである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
A 61 K 47/38

識別記号 庁内整理番号  
D 7433-4C

F I

技術表示箇所



(72) 発明者 安村 満  
兵庫県西宮市松園町5丁目37  
(72) 発明者 森垣 聡  
兵庫県多可郡八千代町中野間275-84

(72) 発明者 小田 稔  
大分県中津市大字湯屋304-24  
(72) 発明者 大石 直寛  
福岡県築上郡新吉富村大字垂水1342-1

- (19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)  
 (11) Unexamined Patent Application (Kokai) No. **HEI 5[1993]-294831**  
 (12) Unexamined Patent Gazette (A)  
 (43) Disclosure Date: November 9, 1993

(51)	<u>Int. Cl.<sup>5</sup>:</u>	<u>Classification Symbols:</u>	<u>Internal Office Registration Nos.:</u>	<u>FI:</u>
A 61 K	31/44	ACL	7252-4C	
	9/32		7329-4C	
	9/36		7329-4C	
	47/02		D 7433-4C	
	47/32		D 7433-4C	
A 61 K	47/38		D 7433-4C	

Request for Examination: Not yet submitted

Number of Inventions: 1

(Total pages: 15)

- 
- (54) Title of the Invention: Preparation Containing Stabilized Antiulcer Agent  
 (21) Application No. Hei 3[1991]-355985  
 (62) Indication of Division:  
 Division of Japanese Patent Application No. Sho 62[1987]-108762  
 (22) Filing Date: April 30, 1987  
 (31) Claim of Priority Right No.: 8610572  
 (32) Priority Date: April 30, 1986  
 (33) Country of Priority Claim: England (GB)  
 (71) Applicant: Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. (000006725)  
 6-9 Hirano-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka  
 (71) Applicant: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. (000005245)  
 4-7 Doshu-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka  
 (72) Inventor: Kutto Ingumaru Reyobuguren [transliteration of Swedish name]  
 (72) Inventor: Oke Gunnaru Piruburanto [transliteration of Swedish name]  
 (72) Inventor: Mitsuru Yasumura  
 5-37 Matsuen-machi, Nishimiya-shi, Hyogo-ken  
 (72) Inventor: Kiku Morigaki  
 275-84 Nakanoma, Yachiyo-machi, Taka-gun, Hyogo-ken  
 (72) Inventor: Minoru Koda  
 304-24 Yuya, O-aza, Nakatsu-shi, Oita-ken  
 (72) Inventor: 1342-1 Taramizu, O-aza, Shinyoshitomi-mura,  
 Chikujo-gun, Fukuoka-ken  
 (74) Agent Hajime Takashima, Patent Attorney

## SPECIFICATION

(54) [Title of the Invention] Novel Drug Preparation for Internal Use

(57) [Abstract]

[Constitution] An oral drug preparation, composed of a core part comprising omeprazole and alkali compound, omeprazole alkali salt, or omeprazole alkali salt and alkali compound, one or more interlayer coating layers formed on said core part, and an enteric coating formed thereupon, where the aforementioned interlayer coating layer is composed of a water-soluble film-forming compound which is a tablet excipient or polymer that is water soluble or rapidly decomposes in water, or a pH buffering alkali compound and a water-soluble film-forming compound which is a tablet excipient or polymer that is water soluble or rapidly decomposes in water (excluding oral drug preparations wherein the core part is composed of omeprazole and alkali compound, the interlayer coating layer is composed of two or more layers, and a pH buffering alkali compound is contained in the interlayer coating layer on the side of the core part).

[Effect] The long-term storage stability of omeprazole preparations can be ensured.

[Claims]

[Claim 1] An oral drug preparation containing omeprazole as active component, said oral drug preparation characterized by being composed of a core part comprising omeprazole and alkali compound, omeprazole alkali salt, or omeprazole alkali salt and alkali compound, and one or more inert interlayer coating layers formed on said core part, where the aforementioned interlayer coating layer is composed of a water-soluble film-forming compound which is a tablet excipient or polymer that is water soluble or rapidly decomposes in water, or a pH buffering alkali compound and a water-soluble film-forming compound which is a tablet excipient or polymer that is water soluble or rapidly decomposes in water, and is situated between the outer enteric coating layer and the alkali core part (excluding oral drug preparations wherein the core part is composed of omeprazole and alkali compound, and the interlayer coating layer is composed of two or more layers, where the core part side is composed of a pH buffering alkali compound and a water-soluble film-forming compound which is a tablet excipient or polymer that is water

soluble or rapidly decomposes in water, and the enteric coating side is composed of a water-soluble film-forming compound which is a tablet excipient or polymer that is water soluble or rapidly decomposes in water, with the inert interlayer coating layer being between the core part and the outer enteric coating).

[Claim 2] The preparation according to Claim 1, wherein the aforementioned interlayer coating layer is composed of one or more of magnesium oxide, magnesium hydroxide or a complex ( $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  or  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ; where n in the formula is a non-integer of less than 2).

[Claim 3]. The preparation according to Claim 1, characterized in that the aforementioned interlayer coating layer is composed of two or more layers.

[Claim 4] The preparation according to Claim 1, characterized in that the aforementioned interlayer coating layer is composed of hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose or polyvinylpyrrolidone.

[Claim 5] The preparation according to Claim 1, characterized in that the aforementioned alkali compound is one or more of magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, aluminum hydroxide, carbonic acid, phosphoric acid or citric acid aluminum salt, calcium salt, sodium salt or potassium salt, or the complex aluminum/magnesium compounds:

$\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  or  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (where n in the formula is a non-integer of less than 2).

[Claim 6] The preparation according to Claim 1, characterized in that the aforementioned alkali core part is composed of omeprazole sodium salt, potassium salt, magnesium salt, calcium salt or ammonium salt.

[Claim 7] The preparation according to Claim 1, characterized in that the aforementioned alkali core part is composed of omeprazole alkali salt mixed with inert alkali compound.

[Claim 8] The preparation according to Claim 1, characterized in that the aforementioned enteric coating is composed of hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer or polyvinyl acetate phthalate.

[Detailed description of the invention]

[0001]

[Field of industrial utilization] The present invention concerns a novel stable drug preparation containing omeprazole for oral administration.

[0002]

[Prior art] It is known from EPA1 0 005 129 that 5-methoxy-2-(((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazole is a strong inhibitor of stomach acid secretion. Omeprazole exhibits strong inhibition action with respect to the secretion of stomach fluids (Lancet, Nov. 27, 1982, p.1223-1224), and can be used for the treatment of stomach and duodenal ulcers. However, omeprazole is decomposed/modified in acidic or neutral media, and the half-life of omeprazole is less than 10 min in aqueous solutions of pH 4 or less. Moreover, degradation progresses rapidly at neutral pH values, and at pH 7 for example, the half-life of omeprazole is about 14 h. On the other hand, its stability remains good in solution at high pH values (Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) pp. 113-120). In this connection, the stability of the substance is similar when in solid phase. The decomposition of omeprazole occurs through contact with acidic reactants, so the compound is stabilized by using mixtures with alkaline reactants. The stability of omeprazole is also influenced by humidity and organic solvents.

[0003] From information regarding the stability of omeprazole, it is clear that oral dosage forms of omeprazole must be protected from contact with acidic reactive gastric juices so that it can reach the small intestine without being degraded.

[0004] In pharmacological investigations on humans, it has been found that the rate of release of omeprazole from dosage form preparations can influence the overall absorption level of omeprazole in the circulatory system in general (Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) pp. 113-120). Omeprazole dosage forms that are sufficiently effective *in vivo* must rapidly release active drug from a region that is near the middle of the gastrointestinal tract.

[0005] In order to obtain a dosage form preparation of omeprazole that prevents contact between omeprazole and acidic gastric juices, the core part must be coated with an enteric coating. Conventional enteric coatings, however, have employed acidic compounds. If this type of

conventional enteric coating is used for coating, the omeprazole degrades rapidly due to direct and indirect contact therewith, resulting in extreme discoloration of the preparation, and a decrease in omeprazole content over time.

[0006] In order to improve storage stability, the core part containing omeprazole must contain alkali reactant. When this type of alkaline core part is coated with an enteric coating using a certain amount of conventional enteric coating polymer, for example cellulose acetate phthalate (allowing dissolution of the coating and the active drug contained in the core in the middle region of the small intestine), a certain degree of diffusion of gastric juices and water into the core part can occur through the enteric coating. During this time, the dosage form is present in the stomach until it is dumped into the small intestine. The diffused water from the gastric juices thus dissolves the core part that is closest to the enteric coating layer, and an alkali solution is formed inside the coated dosage form. This alkali solution interferes with the enteric coating, and eventually dissolves it.

[0007] Dosage forms produced by forming an enteric coating on omeprazole have been reported by Pilbrant and Cederberg (Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) pp. 113-120 cited above), and are claimed to have storage stability that is acceptable for clinical investigations. It was subsequently discovered that the stability of these dosage forms is insufficient in terms of long-term storage, which is required of dosage form preparations that are to be produced commercially.

[0008] If the omeprazole is prepared according to the prior art, it will have inadequate stability, particularly from the standpoint of moisture resistance, and special moisture-tight packaging must be used in order to minimize this problem. However, not only is there no adequate solution to this problem in terms of present day drug distribution systems, but costs are also greatly increased. Based on this state of affairs, the development of a novel enteric preparation for omeprazole that has good stability is desired.

[0009] A method for coating dosage forms is described in DE-A1 3 046 559. With this dosage form, coating initially occurs with a water-insoluble layer containing microcrystalline cellulose, followed by coating with a second enteric coating in order to achieve a dosage form that allows release of active drug in the colon. With this preparation method, the desired release of omeprazole occurs in the small intestine.

[0010] An oral dosage form is described in US-A 2 540 979 which is provided with an enteric coating, but with this dosage form, the enteric coating is composed of a water-insoluble “wax” layer second and/or first coating [*sic*; unclear sentence structure]. This preparation method cannot be employed with a core part containing omeprazole, because direct contact between omeprazole and substances such as cellulose acetate phthalate (CAP) leads to extreme omeprazole decomposition and discoloration.

[0011] DE-B2 23 36 218 describes a method in which a permeable membrane is composed of a mixture of one or more types of insoluble cellulose derivative and one or more types of conventional enteric coating polymer. This type of film does not appropriately protect omeprazole from gastric juices.

[0012] DE-A1 1 204 363 describes a three-layer coating method, where the first layer dissolves in gastric juices, but is insoluble in intestinal juices. The second layer is water-soluble, regardless of pH, and the third layer is an enteric coating. Like the formulation method described in DE-A1 1 617 615, this formulation method provides a dosage form that does not dissolve in gastric juices, but dissolves slowly in intestinal juices. This type of formulation method thus cannot be used for omeprazole, as rapid release of drug product in the small intestine is required.

[0013] DE-A1 12 04 363 describes the coating of 3 layers in order to achieve the release of drug product in the ileum, but this objective is outside the scope of the present invention. GB-A1 485 676 describes a method wherein an enteric coating is provided on a core comprising an active drug and a foaming system, for example, a combination of carbonate and/or bicarbonate and pharmacologically permissible acid, resulting in foam produced in the small intestine. This preparation, however, cannot be used in drug dosage forms containing omeprazole, because the existence of acid in contact with omeprazole in the core would bring about the decomposition of omeprazole.

[0014] WO/85/03436 describes a drug preparation wherein a core part containing active drug mixed with buffering agent component such as sodium dihydrogen phosphate is coated with a first coating that controls diffusion of core component. This preparation, however, cannot be used with omeprazole if fast release is desired in the small intestine. Direct use of an enteric coating on the core part also would have a detrimental influence on storage stability of this type of dosage form containing omeprazole.

[0015]

[Problems to be solved by the invention] Omeprazole preparations have inadequate stability, and although special moisture-resistant packaging has been employed in the past due to its inferior moisture resistance, this type of method is not considered optimal in terms of existing drug distribution systems. Moreover, the use of special moisture-resistant packaging is economically disadvantageous. The development of an omeprazole enteric preparation with good stability is thus required.

[0016] The objective of the present invention is to offer an omeprazole dosage form provided with an enteric coating, which has good dissolution resistance in acidic media, but which rapidly dissolves in neutral to alkaline media, and has good long-term storage stability.

[0017]

[Means for solving the problems] The novel dosage form of the present invention has the following types of characteristics. Specifically, a core part formed by mixing omeprazole with an alkali compound, or by mixing alkali salt of omeprazole with any alkali compound is coated with 2 or more layers (specifically, 2 or 3 layers), where the first layer or multiple first layers are composed of a pharmacologically permissible substance that is non-acidic or inert and rapidly decomposes in water. This first layer separates the alkaline core part from the enteric coating outer layer. The final enteric coated dosage form is then processed by an appropriate method and the water content is thus decreased to extremely low levels in order to obtain good dosage form stability during long-term storage.

[0018] In order to obtain a final core part mixture with the preferred omeprazole concentration, the omeprazole is mixed with inert, and preferably water soluble, special-purpose drug components, and is then mixed with alkaline or inert pharmacologically permissible substances (when water is adsorbed to the mixture particles or a small amount of water is added to the mixture, a micro-pH of 7 or greater, with 8 or greater being preferred, is produced around each omeprazole particle). These types of substances can be selected from phosphoric acid, carbonic acid, citric acid or weak inorganic acid or organic acid sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts and aluminum salts; substances that are used in conjunction as acid-restricting agents such as aluminum hydroxide, calcium hydroxide and magnesium hydroxide; magnesium oxide or complexes such as  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ),



$\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (where  $n$  is a non-integer of less than 2) or related compounds; and organic pH buffers such as trihydroxymethylaminomethane or other related pharmacologically permissible pH buffers. However, examples are not restricted to these substances. Stable high pH values in the powder mixture can be achieved by using omeprazole alkali salts, such as omeprazole sodium salt, potassium salt, magnesium salt and calcium salt. These substances are described, for example, in EP-A2-124 495 as being used individually or in combination with the above types of special-purpose buffering agents.

[0019] A special preparation process is then used in order to form the powder mixture into microspheres, for example, pellets, tablets, or soft or hard gelatin capsules [sic; meaning unclear]. The pellets, tablets or gelatin capsules are used as core parts for subsequent processing.

[0020] Separating layer

The alkaline core part containing omeprazole must be separated from the enteric coating polymer that contains free carboxyl groups. If the polymer is not separated, the omeprazole will decompose and discolor during the coating process or during storage. The intermediate coating layer referred to below as a separating layer has the function of a pH buffering zone, and in this zone, the hydrogen ions that diffuse from the outside towards the alkali core part can react with hydroxyl ions that have diffused to the surface of the coated substance from the alkali core part. The pH buffering property of the separating layer can be additionally strengthened by also including, in this layer, a compound group used in the preparation of common acid-controlling agents, selected from, for example, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, aluminum hydroxide, calcium hydroxide, aluminum carbonate, calcium carbonate, aluminum silicate, and calcium silicate; aluminum/magnesium complex substances such as  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ),  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (where  $n$  is a non-integer of less than 2) or related compounds; or other pharmacologically permissible pH buffers, for example, phosphoric acid, citric acid or other appropriate weak inorganic acids or organic acid sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts, and aluminum salts. The separating layer is composed of one or more water-soluble inert layers, and pH buffering compounds can be optionally contained therein.

[0021] The separating layer can be applied to the core part pellet or tablet by a common coating method, and a fluidized bed device can be used that employs an appropriate coating pan and

water and/or common organic solvent as the coating liquid. The separating layer substance is selected from water-soluble inert compounds that are pharmacologically permissible or polymers that are appropriate for use in film coating, for example, substances selected from sugars, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and polyvinyl acetal diethylaminoacetate. The thickness of the separating layer is 2  $\mu\text{m}$  or greater, and when small spherical pellets are used, the thickness is preferably 4  $\mu\text{m}$  or greater, with 10  $\mu\text{m}$  or greater being preferred for tablets.

[0022] With tablets, other methods that can be used for coating can be carried out using dry coating techniques. Initially, the tablets containing omeprazole, as described above, are compressed, and one layer is compressed around the tablet using an appropriate tablet molding device. The outer separating layer is then formed from pharmaceutically permissible tablet excipient that is water soluble or rapidly decomposes in water. The separating layer has a thickness of 1 mm or greater. Ordinary plasticizers, colorants, dyes, titanium dioxide, talc and other additives can be contained in the separating layer. With gelatin capsules, the gelatin capsule itself functions as the separating layer.

[0023] Enteric coating layer

The enteric coating layer is formed on the core part that is coated with the aforementioned intermediate coating using a special-purpose coating technology, for example, pan coating or the use of a solution of polymer and water and/or appropriate organic solvent, or alternatively, coating can be carried out by fluidized bed coating employing a latex suspension of the aforementioned polymer. [Tr. note: these two sentences appear to have been parsed incorrectly when translated from the original European Language.] Examples of enteric coating polymers include cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose and methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer; for example, compounds known under the trade name Eudragit™ L12.5 or Eudragit™ L100 (Rohm Pharma), or related compounds that are used as enteric coatings can also be used. The enteric coating can be employed as a polymer dispersion using water as a base, for example, as in Aquateric™ (FMC Corporation), Eudragit™ L 100-55 (Rohm Pharma) and Coating CE 5142 (BASF). The enteric coating layer can also optionally contain pharmacologically permissible

plasticizers, such as cetanol, triacetine and citrate esters such as substances known under the trade name Citroflex™ (Pfizer), as well as phthalate esters, dibutyl succinate and related plasticizers. The amount of plasticizer is ordinarily an amount that is optimized in accordance with the various enteric coating polymers, and ordinarily, is in the range of 1-20% of the enteric coating polymer. Talc, colorant, dye and other dispersible substances can also be contained in the enteric coating.

[0024] Thus, the special preparation pertaining to the present invention is composed of a core part containing omeprazole and alkali compound or a core part containing omeprazole alkali salt and optional alkali reactant. The alkali core part and/or active component (omeprazole) alkali salt increases the stability of the omeprazole. The core part, when suspended in water, forms a suspension or solution that has a pH that is higher than the pH that is appropriate for dissolution of polymer used in the enteric coating. The core part optionally includes a pH buffering substance that separates the alkali core part from the enteric coating, and is coated with a coating that rapidly decomposes in inert aqueous solution or water. If this separating layer is not present, the gastric juice resistance will be too low, and/or the storage stability of the dosage form will dramatically decrease. The dosage form having the intermediate coating is, finally, coated with a coating that is insoluble in acidic media, but rapidly decomposes or dissolves in neutral to alkaline media, for example, in the liquid that is present in the middle region of the small intestine (the location at which dissolution is desired).

[0025] Final dosage form

The final dosage form can be a tablet or capsule coated with enteric coating, or when enteric coated pellets are to be produced, the pellet may be contained in hard gelatin capsules, dispersed in sachets or prepared in the form of tablets. The water content of the final dosage form containing omeprazole (enteric coated tablets, capsules or pellets) is low, and is preferably maintained at 1.5 wt% or less, which is extremely important from the standpoint of long-term storage stability. Consequently, the final packaging that contains hard gelatin capsules packed with enteric coated pellets contains desiccant, or the water content of the gelatin shell is reduced to a level at which the water content in the enteric coated pellets packed into the capsules does not exceed 1.5 wt%.

[0026] Method

The manufacture method for the oral dosage form is another facet of the present invention. After formation of the core part, the core part is initially coated with separating layer and then with enteric coating layer. Coating is carried out as described above. The preparation according to the present invention is particularly useful insofar as it reduces stomach acid secretions and/or protects gastrointestinal cells. The substance is administered once or in multiple doses per day. A typical dose of active substance per day varies in accordance with various factors, for example, special desires on the part of the patient, dosage method, and disease. In general, the dose per day is in the range of 1-400 mg of omeprazole. Conditions pertaining to treatment methods using the novel oral dosage form are another facet of the present invention.

[0027]

[Working Examples] The present invention is described in detail below using working examples.

Working Example 1

The effect of each magnesium compound was evaluated in the form of an enteric coated tablet. The core part of the tablet was produced using a known technology according to the blend formula shown in Table 1, whereupon the separating layers and enteric coating layers shown in Table 2 were used.

[0028]

[Table 1]

Table 1 Tablet core part blend formula (mg)

Formula No.	1	2	3	4	5
Omeprazole	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
Lactose	134.0	119.0	119.0	118.8	118.5
Hydroxypropylcellulose (low-substitution)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Hydroxypropylcellulose	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Talc	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Disodium hydrogen phosphate	--	--	--	0.2	--
Sodium laurylsulfate	--	--	--	--	0.5
Magnesium oxide	--	15.0	--	--	--
Magnesium hydroxide	--	--	15.0	15.0	15.0
Synthetic hydrotalcite	--	--	--	--	--
(Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·6MgO·CO <sub>2</sub> ·12H <sub>2</sub> O)					
Total	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0

Table 2 Coating blend formula (mg)

Formula No.	I	II
Separating layer (inner layer)		
Hydroxypropylcellulose	--	2.0
Magnesium hydroxide	--	--
Synthetic hydrotalcite	--	--
Separating layer (outer layer)		
Hydroxypropylcellulose	--	2.0
Enteric coating layer		
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	7.0	7.0
Cetyl alcohol	0.5	0.5

[0030] The tablets obtained in this manner were stored as-is under so-called accelerated storage conditions, or in other words, 40°C and 75% relative humidity, and the change in external appearance was observed. Under these conditions the 6 months of storage corresponds to 3 years of storage at ordinary temperatures. This means that if the product were stored for about 1 week under the above conditions, then high enough stability to allow actual use of the drug would be ensured. The results are shown in Table 3. The preparation in which the core part is 2-5 and the coating layer is II is the present invention. The others are comparative examples.

[0031]

[Table 3]

Stabilization effects (preparation external appearance)

Coating layer/core part	1	2	3	4	5
I Initial	C	A	A	A	A
After 7 days at 60°C	E	C	C	C	C
After 7 days at 40°C and 75% relative humidity	F	B	B	B	B
II Initial	A	A	A	A	A
After 7 days at 60°C	E	A	A	A	A
After 7 days at 40°C and 75% relative humidity	E	A	A	A	A

In the table: A: White; B: White with brown; C: Pale brown; D: Light brown; E: Brown; F: Dark brown

[0032] All of the samples that were evaluated as "A" (white) in the table showed no change in color even at the broken surfaces. The samples evaluated as "B" (white with brown) showed almost no external discoloration, with slight discoloration at broken surfaces.

[0033] Working Example 2

Pellet without interlayer coating layer

I	Mannitol powder	16150 g
	Anhydrous lactose	800 g
	Hydroxypropylcellulose	600 g
	Microcrystalline cellulose	400 g
II	Omeprazole	2000 g
	Sodium laurylsulfate	50 g
	Disodium hydrogen phosphate	80 g
	Distilled water	4400 g

[0034] The dry components (I) were pre-mixed with a mixer, granulation liquid (II) containing suspended omeprazole was then added, and the resulting mass was wet-blended to an appropriate viscosity. The wet mass was then pressed with an extruder to form spherical pellets. The pellets were dried and sized to an appropriate grain diameter range.

[0035]

Intermediate coated pellets

	Omeprazole pellets without interlayer coating layer	6000 g
III	Hydroxypropylmethylcellulose	240 g
	Distilled water	4800 g

The polymer solution (III) was sprayed with a fluidized bed device onto the pellets without the interlayer coating layer. The spray gun was located above the fluidized bed.

[0036]

Enteric coating coated pellets

	Interlayer coated pellets	500 g
IV	Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	57 g
	Cetyl alcohol	3 g
	Acetone	540 g
	Ethanol	231 g

[0037] The interlayer coated pellets were sprayed with the polymer solution (IV) using a spray gun located above the bed of a fluidized bed device. After drying to a water content of 0.5%, the enteric coated pellets were sized, and 225 mg amounts were packed into hard gelatin capsules. The amount corresponded to 20 mg omeprazole. 30 capsules were packed together along with desiccant in a sealed container.

[0038] Working Example 3

In this working example, a case is presented in which various types of polymer such as hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and polyvinyl alcohol are used as the interlayer coating layer.

[0039]

Pellet without interlayer coating layer

I	Mannitol powder	1620 g
	Anhydrous lactose	80 g
	Hydroxypropylcellulose	60 g
	Microcrystalline cellulose	40 g
II	Omeprazole	200 g
	Sodium laurylsulfate	1.0 g
	Disodium hydrogen phosphate	9.3 g
	Distilled water	515 g

A pellet not having an interlayer coating layer was prepared as described in Working Example 2.

[0040]

Interlayer coated pellet

	Omeprazole pellet without interlayer coating layer	500 g
III	Polyvinylpyrrolidone	20 g
	Ethanol	400 g

The interlayer coated pellet was prepared as described in Working Example 2.

[0041]

Enteric coating coated pellet

Interlayer coated pellet	500 g
IV Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	45 g
Cetyl alcohol	5 g
Acetone	219 g
Ethanol	680 g

Pellet having an enteric coating was prepared as described in Working Example 2.

[0042] Working Example 4

Pellet without interlayer coating layer

I Mannitol powder	1610 g
Anhydrous lactose	80 g
Hydroxypropylcellulose	60 g
Microcrystalline cellulose	40 g
II Omeprazole	200 g
Pluronic F68	10 g
Disodium hydrogen phosphate	24 g
Distilled water	450 g

Pellet without an interlayer coating layer was prepared as described in Working Example 2.

[0043]

Interlayer coated pellet

Omeprazole pellet without interlayer coating layer	500 g
III Polyvinylpyrrolidone	30 g
Ethanol	400 g

Interlayer coated pellet was prepared as described in Working Example 2.



[0044]

Enteric coating coated pellet

Interlayer coated pellet	500 g
IV Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	45 g
Cetyl alcohol	5 g
Methylene chloride	371 g
Ethanol	680 g

Enteric coated pellet was prepared as described in Working Example 2.

[0045] Working Example 5

This working example presents a case where various types of polymer were used for the enteric coating material, for example, cellulose acetate phthalate, poly(vinyl acetate/vinyl alcohol phthalate), hydroxypropylmethylcellulose phthalate, poly(methacrylic acid/methyl methacrylate) and poly(acrylic acid/methyl methacrylate). The polymers were used individually or together with plasticizer, for example, polyethylene glycol, triacetine, dimethylpolysiloxane, Citroflex™, cetyl alcohol, stearyl alcohol and diethyl phthalate. The enteric coated pellet was also manufactured from a polymer dispersion using water as a base, for example, Aquateric™(FMC Corporation), Eudragit™ L 100-55 and Coating CE 5142 (BASF).

[0046]

Pellet without interlayer coating layer

I Lactose powder	277 g
Anhydrous lactose	118 g
Hydroxypropylcellulose	25 g
Colloidal silica	25 g
II Omeprazole	50 g
Sodium laurylsulfate	5 g
Disodium hydrogen phosphate	2 g
Sodium dihydrogen phosphate	0.1 g
Distilled water	170 g

The pellet without the interlayer coating was prepared in the same manner as described above.

[0047]

Interlayer coated pellet

Pellet not having an interlayer coating was provided with an interlayer coating layer as described in Working Example 2.

[0048]

Enteric film coated pellet

Interlayer coated pellet	500 g
III Eudragit L 100	45 g
Stearyl alcohol	4.5 g
Ethanol	1320 g

Enteric coated pellet was prepared in the same manner as described above.

[0049] Working Example 6

Blending formula for sodium salt of omeprazole

Pellet not having interlayer coating layer

I Omeprazole sodium salt	339 g
Mannitol powder	2422 g
Anhydrous lactol	120 g
Hydroxypropylcellulose	90 g
Microcrystalline cellulose	60 g
II Sodium laurylsulfate	7 g
Distilled water	650 g

The preparation was prepared as described in Working Example 2, with the exception that omeprazole sodium salt was added along with the other components of mixture I.

[0050]

Interlayer coated pellet

Pellet without interlayer coating layer	500 g
III Hydroxypropylmethylcellulose	20 g
Ammonium hydroxide/magnesium carbonate	4 g

Distilled water	400 g
Pellet coated with interlayer coating III	500 g
IV Hydroxypropylmethylcellulose	20 g
Distilled water	400 g

The pellet not having an interlayer coating was continuously coated with interlayer coating layers III and IV using the type of fluidized bed device described above.

[0051]

Enteric coated pellet

Interlayer coated pellet	500 g
V Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	57 g
Cetyl alcohol	3 g
Acetone	540 g
Ethanol	231 g

Manufacture of pellet coated with enteric coating was carried out as described in Working Example 2.

[0052] Working Examples 7, 8

Blending formulation for omeprazole magnesium salt

Pellet without interlayer coating layer

		Working Example No.	
		7	8
I	Omeprazole magnesium salt	222 g	222 g
	Mannitol powder	1673 g	1473 g
	Microcrystalline cellulose	100 g	100 g
	Magnesium hydroxide	--	200 g
II	Sodium laurylsulfate	5 g	5 g
	Distilled water	500 g	375 g

The preparation was produced as described in Working Example 2, with the exception that omeprazole magnesium salt was added together with the other components of the mixture I.

[0053]

Interlayer coated pellet

Working Example No.	
7       8	
Pellet without interlayer coating layer	500 g
III Hydroxypropylmethylcellulose	200 g
Distilled water	400 g

The pellet was prepared as described in Working Example 2.

[0054]

Enteric coated pellet

Working Example No.	
7       8	
Interlayer coated pellet	500 g
IV Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	57 g
Cetyl alcohol	3 g
Acetone	540 g
Ethanol	231 g

The enteric coated pellet was prepared as described in Working Example 2.

[0055] Working Examples 9 and 10

Tablet manufacture

Tablet core part

Working Example No.	
9       10	
I Omeprazole	400 g --
Omeprazole sodium salt	-- 426 g
(corresponding to 400 g omeprazole)	

Anhydrous lactose	1420 g	1409 g
Cross-linked polyvinylpyrrolidone	100 g	100 g
Anhydrous sodium carbonate	15 g	--
II Methylcellulose	12 g	12 g
Distilled water	200 g	200 g
Magnesium stearate	30 g	30 g

The powdered mixture I was carefully made uniform in the solution II, and was powdered. The wet mass was then dried for 30 min in a fluidized bed dryer using 50°C inlet air. The dried mixture was then passed through a mesh with a grating size of 0.5 mm, and after mixing with magnesium stearate, the granules were tabletized with a tablet molding device using a 6 mm punch. The tablet weight was 100 mg.

[0056] Interlayer coated coating

Tablets containing omeprazole were coated with an interlayer coating from aqueous solution containing about 10 wt% hydroxypropylmethylcellulose using a perforated coating pan device. A dry coating technology was used for tablets containing omeprazole sodium salt, thus producing the interlayer coating layer.

Tablet granules containing following components were prepared in the manner described below.

Anhydrous lactose	4000 g
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	180 g
95% ethanol	420 g
Magnesium stearate	42 g

The lactose was formed into a particulate using PVP ethanol solution and dried. After drying, magnesium stearate was mixed, and the particulate mass Working Example 9 [*sic*; apparent erroneous insertion] was then dry coated onto the tablet core part using a Manesty DryCota™ tablet molding device. The tablet weight of the dry coated tablets was 475 mg. Each of the tablets contained 20 mg omeprazole.

[0057] Enteric coating

An enteric coating was applied to the intermediate coated tablets obtained in this manner using the same coating solution:

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	1500 g
Cetyl alcohol	105 g
Methylene chloride	15,000 g
Isopropanol	15,000 g
Distilled water	3150 g

This coating was produced using a perforated coating pan device. About 1 kg of coating liquid was used per 1 kg of tablets.

[0058]

[Comparative Examples]

Comparative Examples I, II and III

The comparative examples show that, when an interlayer coating layer was not present, the buffer salt that was used had an influence on the properties of omeprazole pellets having enteric coatings. In order to provide the product with a capacity for long term storage, it was necessary to use a large quantity of buffer salt. Simultaneously, the acid resistance of the pellet of this type was inferior (refer to Working Example 4 above).

Pellet without interlayer coating layer

		Comparative Example No.		
		<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
I	Mannitol powder	1610 g	1610 g	1610 g
	Anhydrous lactose	80 g	80 g	80 g
	Hydroxypropylcellulose	60 g	60 g	60 g
	Microcrystalline cellulose	40 g	40 g	40 g
II	Omeprazole	200 g	200 g	200 g
	Pluronic F68	10 g	10 g	10 g
	Disodium hydrogen phosphate	2 g	8 g	24 g
	Distilled water	450 g	450 g	450 g

The pellet not having an interlayer coating layer was prepared as described in Working Example 2 above.

[0059]

Enteric coated pellet

Pellet without interlayer coating layer	500 g
III Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	45 g
Cetyl alcohol	5 g
Methylene chloride	371 g
Ethanol	680 g

Enteric coated pellet was prepared as described in Working Example 2 above.

[0060]

Comparative Example IV

This blend formulation was the same as in Working Example 6 above, but an intermediate coating layer was not used.

Pellet without interlayer coating layer

I Omeprazole sodium salt	339 g
Mannitol powder	2422 g
Anhydrous lactose	120 g
Hydroxypropylcellulose	90 g
Microcrystalline cellulose	60 g
II Sodium laurylsulfate	7 g
Distilled water	650 g

The preparation was prepared as described in Working Example 6.

[0061]

Enteric coated pellet

Pellet without intermediate coating layer	500 g
III Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	57 g

Cetyl alcohol	3 g
Acetone	540 g
Ethanol	231 g

Enteric coated pellet was prepared as described in Working Example 2.

[0062]

The blend formulation of Comparative Example V was the same as that of Working Example 8 above, but an interlayer coating layer was not used.

Pellet not having interlayer coating

I	Omeprazole magnesium salt	222 g
	Mannitol powder	1473 g
	Microcrystalline cellulose	100 g
	Magnesium hydroxide	200 g
II	Sodium laurylsulfate	5 g
	Distilled water	375 g

The preparation was prepared as described in Working Example 8.

[0063]

Enteric coated pellet

	Pellet without interlayer coating layer	500 g
III	Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	57 g
	Cetyl alcohol	3 g
	Acetone	540 g
	Ethanol	231 g

The pellet was prepared as described in Working Example 2.



[0064] Properties of the enteric coated pellets

The following investigations were carried out on the preparations obtained in Working Examples 2-8 and Comparative Examples I-V above.

Acid resistance

The acid resistance of the blend compositions was investigated as described below. The blended composition was added to gastric juice USP (without enzyme), and was stirred at 100 rpm (paddle-form stir bar) at 37°C. After 2 h, the amount of omeprazole remaining in original form in the composition was measured.

Dissolution rate in buffered solution

In order to ascertain the dissolution rate in the small intestine, the blended composition was added to buffered solution, and was stirred at 100 rpm (paddle-shaped stir bar) in a 37°C buffer solution using a No. 2 USP dissolution device. After 10 min and 30 min, the amount of dissolved omeprazole was measured. The results are shown in Table 4 below.

[0065]

[Table 4]

Working Example No.	Omeprazole content (mg/g)	Acid resistance - Original omeprazole amount after 2 h (%)	Amount of dissolved omeprazole after 10 and 30 min for each pH		
			%	pH	Min
2	89.2	95	100	6.8	10
3	90	96	91	6.0	10
4	88	89	*)		
5	82	93	70	7.5	30
6	81.3	87	93	6.8	10
7	91	95	**)		
8	89	98	**)		
I	93	97	*)		
II	92	94	*)		
III	94	58	*)		
IV	86.5	4			
V	91	93	**)		

[0066] \*) The stability of the blend composition was investigated during storage in a glass bottle containing desiccant. After storage for 1 month at 50°C, the composition produced in Working Example 4 showed no change in external appearance or physiochemical characteristics, and substantially retained its original state. The pellets obtained in Comparative Examples I and II

showed discoloration due to decomposition, and the pellet obtained in Comparative Example III remained its original white color. \*\*) The compositions obtained in Working Examples 7 and 8 were white and were not influenced by the coating process. The enteric coated pellet produced in Comparative Example V already showed discoloration during the enteric coating process because the enteric coating was directly used on the core part obtained in Working Example 8.

[0067] Additional comparative testing

This test demonstrates the effects of moisture on storage stability in the preparations of the present invention. The stabilities of the omeprazole pellets produced in the present invention were compared with those of omeprazole having high water content. The omeprazole pellets were prepared at a water content of 1% in accordance with the present invention, and two other groups of the same composition were adjusted to water contents of 2% and 5%. The three compositions were then sealed in moisture-tight containers not containing desiccant, and were stored for 1 month at 50°C. Subsequently, the packaging was opened, and the pellets were analyzed by HPLC for omeprazole content. The compositions of the present invention had omeprazole contents that were 98.5% of the original values. The other two compositions having water contents of 2% and 5% showed nearly complete decomposition, with only a trace of the original omeprazole remaining.

[0068] Conclusions

From the results shown in Table 4, it was determined that compositions containing omeprazole having acceptable acid resistance can be prepared by using a common enteric coating technology (for example, refer to Comparative Examples I, II and V). However, the storage stability of the compositions of Comparative Examples I, II and V was found to be unacceptable, insofar as discoloration indicating omeprazole decomposition occurred during short-term storage at elevated storage temperatures (Comparative Examples I and II) or had already occurred during the enteric coating process (Comparative Example 5).

[0069] If the amount of alkali substance in the core part is increased to a level at which the omeprazole has acceptable storage stability (Comparative Example III), or if alkali salt of omeprazole is used in the preparation of the core part and the separating layer of the present invention is not used (Comparative Example IV), then the dissolution resistance in acid media

will be difficult to manifest, and most of the active substance will be decomposed in the stomach. In addition, there will be no effect on stomach acid secretion.

[0070] When preparation is carried out as described in Working Example 4 of the present invention, for example, good resistance to gastric juices will result, as well as good long-term storage stability. This result stands in contrast to the blend compositions of Comparative Examples I, II and III wherein it is not possible to produce both acceptable acid resistance and acceptable storage stability. The same comparison can be made between the blend compositions of Working Examples 7 and 8 of the present invention and the blend composition of Comparative Example V which does not have a separating layer. Working Example 7 and 8 differ insofar as buffering agent and magnesium hydroxide are contained in the core part of Working Example 8. This allows for improved acid resistance as well as storage stability in Working Example 8 relative to Working Example 7. Other comparative tests indicate the great importance of lower water content in the preparation.

[0071] Thus, in order to prepare an oral drug preparation of omeprazole that has good stability during long term storage and good stability during residence in the stomach after administering the preparation, the following preparation method is used:

- (a) a substance produced by mixing omeprazole with alkali compound or by mixing omeprazole alkali salt with an optional alkali compound is introduced into a core part;
- (b) the core part is coated with one or more intermediate layers that are inert and water soluble but rapidly decomposing in water [sic; sentence is nonsensical], where this layer separates the alkali core from the enteric coating and the interlayer coating layer can also contain optional pH buffering compound; and
- (c) the core part coated with interlayer is coated with acid-insoluble enteric coating that optionally contains plasticizer.

[0072] Biopharmacological investigations

The hard gelatin capsules produced in Working Example 2 were administered to 12 healthy adult male volunteers in the manner described below. After fasting since 10 p.m. the previous night, the volunteers were brought to the test room the following morning. Blood samples were taken at hour 0. One omeprazole capsule obtained in Working Example 2 was administered along with 150 mL of municipal water, and additional blood samples were taken during the day. In a

separate experiment, the same volunteers were administered 20 mg of omeprazole in the form of a liquid in which micropulverized omeprazole was suspended in sodium bicarbonate aqueous solution. In order to minimize decomposition of omeprazole in the stomach, the sodium bicarbonate solution was administered immediately prior to administration of the omeprazole suspension, and 4 times at 10 minute intervals after taking the drug. The concentration of omeprazole in serum was analyzed by high-performance liquid chromatography (Persson et al.: Scand. J. Gastroenterol. 1985 **20** (Suppl. 108), 71-77). The average serum concentrations are shown in Table 5.

[0073]

Table 5

Serum concentration ( $\mu\text{mol/L}$ ) after administration of 20 mg of omeprazole in one oral dose in the form of the hard gelatin capsule obtained in Working Example 2 and as sodium bicarbonate solution of micropulverized omeprazole

Time (min)	Capsules	Suspension
10		0.84
20		0.90
30	0.03	0.84
45		0.64
60	0.22	0.44
90	0.36	0.24
120	0.39	0.13
150	0.29	
180	0.20	0.04
210	0.10	
240	0.05	0.01
300	0.02	0
360	0.01	
420	0	

[0074] The serum concentration reached its peak at different times, but the two compositions were at biological equivalent values. The average relative bioavailability of the capsules as compared with suspension was  $85 \pm 23\%$  (S.D.). This comparison was based on the total surface area of the respective time curves for the serum concentrations. Consequently, by preparing the capsules of the present invention, a preparation can be obtained that has a bioavailability that is the same as a suspension containing the same amount of ultra-fine pulverized active compound. However, it should be noted that when suspension is administered, it is necessary to also administer sodium bicarbonate frequently to the patient in order to minimize preliminary absorption and decomposition of omeprazole in the stomach.